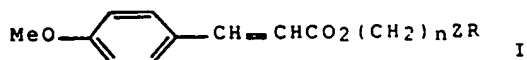


	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	FR 2504530	A1	19821029	FR 1981-8429	19810428
GI	FR 2504530	B1	19840316		



AB Cinnamate esters I (n .gtoreq. 1; Z = N, S, O; R = hydrocarbon residue), useful as **sunscreens** (no data), were prepd. Thus,

4-MeOC₆H₄CH:CHCOCl reacted with HOCH₂CH₂NMe₂ and MeI to give 4-MeOC₆H₄CH:CHCO₂CH₂CH₂N+Me₃ I-.

ST methoxycinnamate ester prepn **sunscreen**

IT Sunburn and Suntan
(**sunscreens**, methoxycinnamate esters)

IT 108-01-0 622-40-2 1892-29-1

RL: RCT (Reactant)
(esterification by, of methoxycinnamoyl chloride).

IT 34446-64-5

RL: RCT (Reactant)
(esterification of, by aminoethanols)

IT 3040-44-6P 85209-27-4P

RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(prepn. of)

IT 85209-24-1P 85209-25-2P 85209-26-3P

RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(prepn. of, as **sunscreen**)

L9 ANSWER 20 OF 24 CAPLUS COPYRIGHT 2000 ACS

AN 1981:20252 CAPLUS

DN 94:20252

TI Treatment of disturbed keratinization

IN Van Scott, Eugene J.; Yu, Ruey J.

PA USA

SO U.S., 5 pp.

CODEN: USXXAM

DT Patent

LA English

IC A61K031-315; A61K031-195

NCL 424289000

CC 62-4 (Essential Oils and Cosmetics)

Section cross-reference(s): 1

FAN.CNT 1

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

—
PARIS
—

⑪ N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 504 530

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 81 08429

⑤4 Nouveaux dérivés d'acide p-méthoxycinnamique utiles comme filtre solaire et compositions cosmétiques les contenant.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 295/04; A 61 K 7/44; C 07 C 101/12, 149/20.

②2 Date de dépôt..... 28 avril 1981.

③3 ③2 ③1 Priorité revendiquée :

④1 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 43 du 29-10-1982.

⑦1 Déposant : PIERRE FABRE SA, résidant en France.

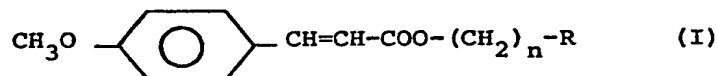
⑦2 Invention de : Louis Jung, Alain Richard et Roger Navarro.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,
26, av. Kléber, 75116 Paris.

La présente invention concerne des composés chimiques nouveaux utiles notamment en cosmétologie, par exemple comme filtre solaire.

La présente invention concerne des composés chimiques nouveaux de formule I :



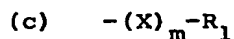
dans laquelle n est un nombre entier supérieur ou égal à 1, et R est un radical organique lié au radical alcoylène par un atome d'azote, de soufre ou d'oxygène ; ainsi que les sels de ces composés.

Parmi les significations de R, à titre de radical organique il faut mentionner plus particulièrement les radicaux amino, substitués ou non, et les sels d'ammonium quaternaire correspondants de formule (a) ou (b) :

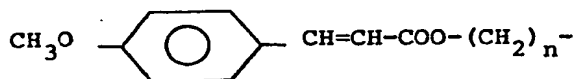


dans lesquelles R_1 et R_2 sont l'hydrogène ou des radicaux aliphatiques, aryliques, aralcoyles, cycloaliphatiques, cycloaliphatiques-alcoyles, hétérocycliques ou hétérocycliques-alcoyles, substitués ou non, ou bien R_1 et R_2 pris ensemble forment un radical hétérocyclique azoté, substitué ou non substitué ; R_3 est l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur et $X^{(-)}$ est l'anion d'un acide pharmaceutiquement acceptable.

Dans un autre mode de réalisation, le radical R peut être un radical de formule (c) :



dans laquelle X est un atome de soufre ou d'oxygène, m est un nombre entier supérieur ou égal à 1 et R_1 a l'une des significations précédentes ou bien représente le radical :



c'est-à-dire que dans ce cas on obtient, en particulier, des sulfures et des polysulfures symétriques.

Parmi les radicaux aliphatiques, il faut citer plus particulièrement les radicaux alcoyles, alcényles ou alcinyles substitués ou non substitués.

Par radicaux alcoyles, on entend désigner plus particulièrement des radicaux alcoyles inférieurs en C_1-C_5 , droits ou ramifiés, tels que méthyle, éthyle, isopropyle, n-propyle ou t-butyle par exemple.

Par radicaux alcényles, on entend désigner plus particulièrement des radicaux alcényles, droits ou ramifiés, en C_2-C_5 tels que vinyle et allyle par exemple.

5 Par radicaux alcinyles, on entend désigner plus particulièrement des radicaux alcinyles, droits ou ramifiés, en C_2-C_5 tels que propargyle par exemple.

Par radicaux cycloaliphatiques, on entend désigner un radical monocyclique comportant de 3 à 6
10 atomes de carbone saturé, c'est-à-dire cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle, ou insaturé comportant une ou plusieurs insaturations, en particulier éthylénique, par exemple cyclobutényle, cyclopentényle, cyclohexényle, cyclohexadiényle, mais,
15 il peut s'agir également d'un radical bicyclique ou polycyclique qui peut être ponté, c'est-à-dire que les cycles ont au moins 2 atomes de carbone en commun, ou spirannique, c'est-à-dire que les cycles n'ont qu'un atome de carbone en commun.

20 Par radicaux aryyles, on entend désigner essentiellement les radicaux phényle et naphtyle. Un radical aryle peut être également une combinaison de cycles aromatiques et non aromatiques, de préférence d'un cycle phényle et d'un cycle non aromatique en C_5
25 ou C_6 tel que tétrahydro-1,2,3,4 naphtyle ou indanyle.

Par radicaux hétérocycliques, on entend désigner un radical hétérocyclique comportant de préférence de 3 à 10 atomes cycliques avec de 1 à 5, de préférence 1 ou 2, hétéroatomes choisis parmi
30 l'oxygène, le soufre et l'azote. Ces radicaux hétérocycliques peuvent être saturés ou non et comporter un ou plusieurs, de préférence deux, cycles, par exemple un cycle phényle.

Parmi les radicaux hétérocycliques à un seul cycle, il faut citer, par exemple, les radicaux furyle, tetrahydrofuryle, pyrannyle, tetrahydro-pyrannyle, dioxolannyle, thiényle, pyrrolyle, 5 pyrrolidinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholino, pyrazolidinyle, imidazolidinyle, pyrrolinyle, thiazolyle, oxazolyle.

Parmi les radicaux hétérocycliques à plusieurs 10 cycles, de préférence à deux cycles, il faut citer en particulier les radicaux obtenus par fusion des cycles précédents entre eux ou avec un radical phényle, tels que benzofurannyle, chromanyle, indolyle, quinolyle, benzothiényle, indolinyle, benzodioxannyle.

15 Ces radicaux peuvent être non substitués ou substitués, de préférence par un à trois radicaux choisis parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode, les halogènes, les radicaux alcoyle, alcoxy, aryle, aryloxy, aralcoxy, nitro ou acyle.

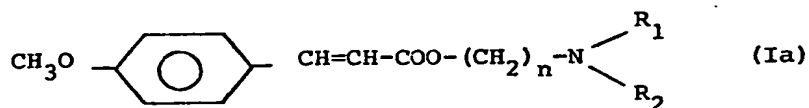
20 Par radical alcoxy on entend désigner de préférence les radicaux alcoxy correspondant aux radicaux alcoyles précédents.

25 Par radical aralcoyle, cycloaliphatique-alcoyle ou hétérocyclique-alcoyle, on entend désigner les radicaux comportant de préférence de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie aliphatique, la partie aryle, cycloaliphatique ou hétérocyclique étant telle que définie précédemment.

30 Les radicaux aryloxy et aralcoxy sont les radicaux correspondant aux radicaux aryle et aralcoyle précédents.

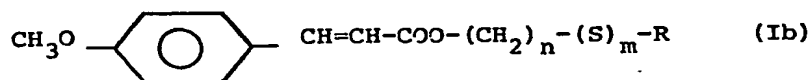
Par radical acyle, on entend désigner plus particulièrement un radical correspondant à un acide carboxylique, de préférence un acide carboxylique aliphatique tel que acétyle.

5 Parmi les composés selon la présente invention, il faut citer plus particulièrement les composés de formule Ia :

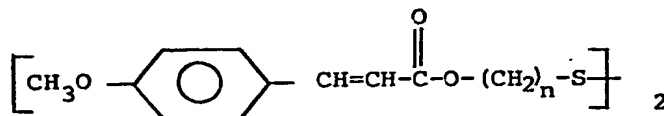


10 dans laquelle n est compris entre 1 et 4 inclus et R₁ et R₂ sont des radicaux alcoyles en C₁ à C₃, ou bien R₁ et R₂ pris ensemble représentent un monocycle azoté à 5 ou 6 chaînons ne comportant que 1 ou 2 hétéroatomes ; ainsi que les sels d'ammonium quaternaire méthylé de ces composés.

15 Il faut également citer les composés de formule Ib :

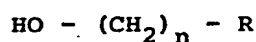


20 dans laquelle n est compris entre 1 et 4 inclus et m est 1 ou 2 et R est l'hydrogène, un radical alcoyle en C₁ à C₃ ou benzyle ; ainsi que le disulfure :



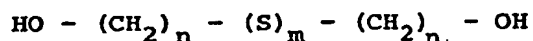
où n est compris entre 1 et 4 inclus.

Les produits selon la présente invention peuvent être préparés par des procédés d'estérification connus, en particulier par estérification de l'acide p-méthoxycinnamique libre ou sous forme de dérivés réactifs tels que chlorure ou anhydride en présence d'un alcool de formule :



dans un solvant anhydre tel que le benzène.

Pour la préparation des sulfures ou polysulfures symétriques, on utilise dans les mêmes conditions un diol de formule :

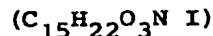
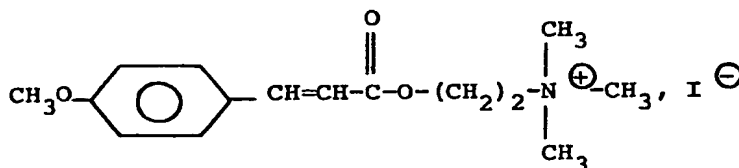


La quaternisation des amines tertiaires s'effectue par des procédés connus tels que l'action de l'iodure de méthyle en milieu anhydre.

On illustrera, ci-après, la présente invention en mentionnant la préparation de quelques exemples non limitatifs de dérivés représentatifs répondant à la formule générale I.

Exemple 1

Préparation d'iodométhylate de p-méthoxycinnamate de diméthylaminoéthanol



Dans un tricol, on mélange 0,10 mole de chlorure de l'acide p-méthoxycinnamique, 200 ml de benzène anhydre et 0,10 mole de diméthylaminoéthanol.

On agite pendant une heure. On observe la formation d'un précipité qui est filtré et séché.

Le précipité est repris par l'eau et additionné d'ammoniaque jusqu'à pH alcalin. Le mélange est extrait deux fois par du chloroforme. La phase chloroformique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée à sec.

On obtient une huile.

0,1mole de l'huile obtenue est dissoute dans 40 ml d'acétone et on ajoute 0,1 mole d'iode de méthyle.

Après évaporation de l'acétone, on obtient des cristaux qui sont lavés par un peu d'acétone et séchés pour obtenir le produit du titre.

Propriétés

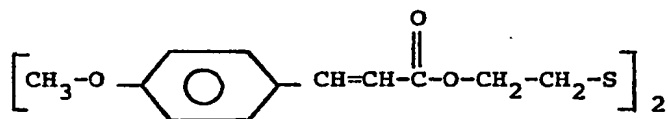
Formule brute : $C_{15}H_{22}O_3NI$

Masse moléculaire : 391,237

Ces cristaux ont un point de fusion instantané de $211,6^\circ C \pm 0,5^\circ C$ et présentent un ϵ molaire de 23500 à 315 nm.

Exemple 2

Préparation du dérivé disulfure de formule :



Dans un tricol on ajoute 0,1 mole de chlorure de l'acide p-méthoxycinnamique, 200 ml de benzène anhydre et 0,05 mole de $\left[\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S} \right]_2$.

On chauffe à reflux pendant une heure. Le mélange réactionnel évaporé à sec est recristallisé deux fois dans l'alcool absolu pour obtenir le produit du titre.

5 Propriétés

Formule brute : $C_{24} H_{26} O_6 S_2$

Masse moléculaire : 474,45

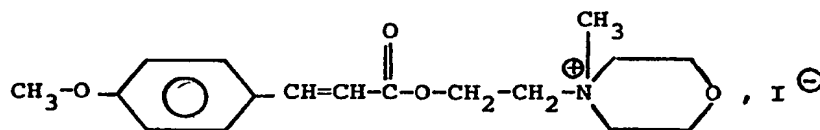
ϵ molaire = 47080 à 313 nm

Point de fusion = 81,5°C.

10

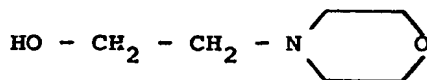
Exemple 3

Préparation du dérivé de formule :



Dans un tricol, on ajoute 0,1 mole du chlorure de l'acide p-méthoxycinnamique, 300 ml de benzène anhydre et 0,1 mole de :

15



On chauffe à reflux pendant une heure, on filtre et on sèche le mélange réactionnel. Ce mélange est repris par l'eau et on ajoute de l'ammoniaque jusqu'à pH alcalin. Après extraction par $CHCl_3$, les phases chloroformiques sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées à sec.

20

On reprend 0,1 mole du dérivé par 20 ml d'acétone auxquels on ajoute 0,1 mole d'iodure de méthyle. Après évaporation de l'acétone et recristallisation deux fois par l'alcool absolu on obtient le produit du titre.

25

PropriétésFormule brute : $C_{17} H_{24} O_4 N I$

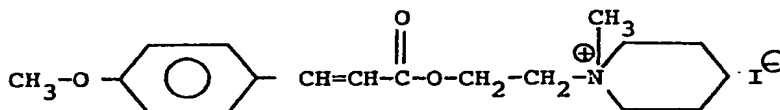
Masse moléculaire : 433,27

 ϵ molaire = 23100 à 315 nm

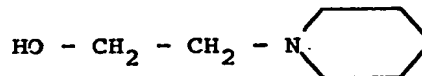
5 Point de fusion (décomposition) = 186°C

Exemple 4

Préparation du dérivé de formule :



10 Dans un tricol on ajoute 0,1 mole du chlorure de l'acide p-méthoxycinnamique, 500 ml de benzène anhydre et 0,1 mole de :



15 On chauffe à reflux pendant une heure, on reprend par de l'eau et on ajoute de l'ammoniaque jusqu'à pH alcalin. Le mélange est extrait par de l'éther éthylique, la phase étherée est séchée par $Na_2 SO_4$ anhydre et évaporée à sec.

20 On reprend le résidu par 20 ml d'acétone et on ajoute 0,1 mole d'iodure de méthyle. Par évaporation de l'acétone et lavage du précipité par un peu d'acétone, on obtient le produit du titre.

PropriétésFormule brute : $C_{18} H_{26} O_3 N I$

Masse moléculaire : 431,30

25 ϵ molaire = 23400 à 315 nm

Point de fusion : 190°C.

La présente invention concerne également des compositions cosmétiques contenant au moins un composé de formule (I) avec des excipients utilisables en cosmétologie.

5 En effet, les composés de formule (I), associés à un excipient choisi, donnent des compositions à usage externe, particulièrement utiles pour la protection de la peau vis à vis des rayonnements et pour la prévention du vieillissement cutané.

10 L'important pour les composés objets de l'invention, provient du fait que la structure même de ces dérivés possède une partie présentant une affinité particulière pour la kératine de la couche cornée.

15 Compte tenu de leur parfaite tolérance, de leur bon pouvoir filtrant et de leur remanence au niveau de la peau, les molécules objet de l'invention sont particulièrement utiles comme principe actif cosmétologique et plus particulièrement dans la
20 prévention des effets nocifs du rayonnement solaire et du vieillissement cutané.

 Les compositions cosmétiques selon la présente invention sont de préférence des crèmes ou des huiles contenant, outre une phase grasse, d'autres excipients
25 tels que parfum, antioxydant et conservateur par exemple. Ces compositions peuvent évidemment contenir d'autres principes actifs en cosmétologie.

 A titre indicatif, on donne ci-après des exemples de formulations selon la présente invention.

Crème protectrice à phase aqueuse continue

	- molécule de l'exemple 2	3	g
	- monostéarate de glycérol	10	g
	- alkylsulfate de sodium	3	g
5	- huile de vaseline	10	g
	- huile de palmiste hydrogénée	5	g
	- parfum, q.s.		
	- conservateur, q.s.		
	- eau, q.s.p.	100	g

10 Crème protectrice à phase huileuse continue

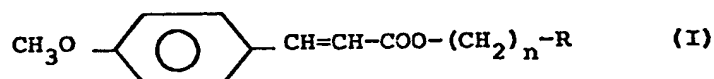
	- molécule de l'exemple 1	2,5	g
	- isostéarate de glycérol	5	g
	- huile de vaseline épaisse	16	g
	- glycérol	3	g
15	- sulfate de magnésium	0,5	g
	- parfum, q.s.		
	- antioxydant, q.s.		
	- conservateur, q.s.		
	- eau, q.s.p.	100	g

20 Crème écran total

	- molécule de l'exemple 3	3	g
	- paraméthoxycinnamate d'éthyle-hexyle ..	1	g
	- isostéarate de glycérol	5	g
	- huile de vaseline	14	g
25	- glycérol	3	g
	- sulfate de magnésium	0,5	g
	- oxyde de titane	1	g
	- antioxydant, q.s.		
	- conservateur, q.s.		
30	- parfum, q.s.		
	- eau, q.s.p.	100	g

REVENDICATIONS

1) Composés chimiques de formule I :



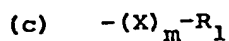
dans laquelle n est un nombre entier supérieur ou égal à 1, et R est un radical organique lié au radical alcoylène par un atome d'azote, de soufre ou d'oxygène ; ainsi que les sels de ces composés.

2) Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R est choisi parmi les radicaux amino, substitués ou non, et les sels d'ammonium quaternaire correspondants de formule (a) ou (b) :

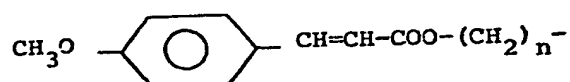


dans lesquelles R_1 et R_2 sont l'hydrogène ou des radicaux aliphatiques, aryliques, aralcoyles, cycloaliphatiques, cycloaliphatiques-alcoyles, hétérocycliques ou hétérocycliques-alcoyles, substitués ou non, ou bien R_1 et R_2 pris ensemble forment un radical hétérocyclique azoté, substitué ou non substitué ; R_3 est l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur et $\text{X}^{(-)}$ est l'anion d'un acide pharmaceutiquement acceptable.

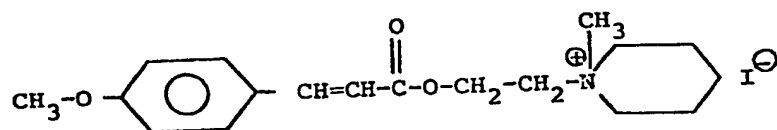
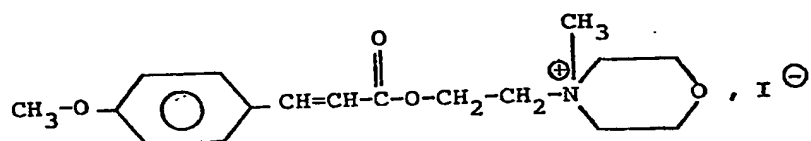
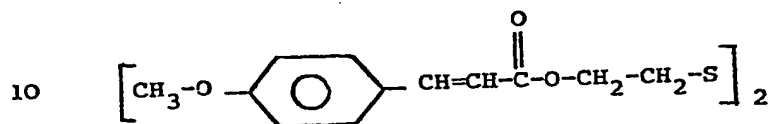
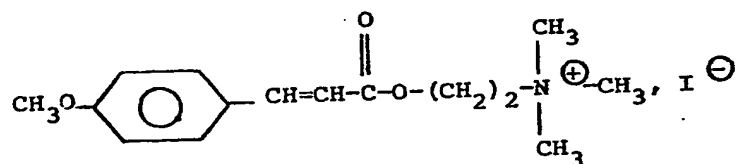
3) Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R est un radical de formule (c)



dans laquelle X est un atome de soufre ou d'oxygène,
 m est un nombre entier supérieur ou égal 1 et R₁
 a l'une des significations précédentes ou bien
 5 représente le radical :



4) Composés selon la revendication 1, de
 formule :



5) A titre de filtre solaire, un composé selon l'une des revendications 1 à 4.

5 6) Composition cosmétique contenant à titre de filtre solaire un composé selon l'une des revendications 1 à 4 dans un excipient utilisable en cosmétique.